

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing:

21 December 2000 (21.12.00)

International application No.:

PCT/EP00/05208

Applicant's or agent's file reference:

2769sgvo

International filing date:

07 June 2000 (07.06.00)

Priority date:

12 June 1999 (12.06.99)

Applicant:

MENZ, Dirk-Henning et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

14 October 2000 (14.10.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

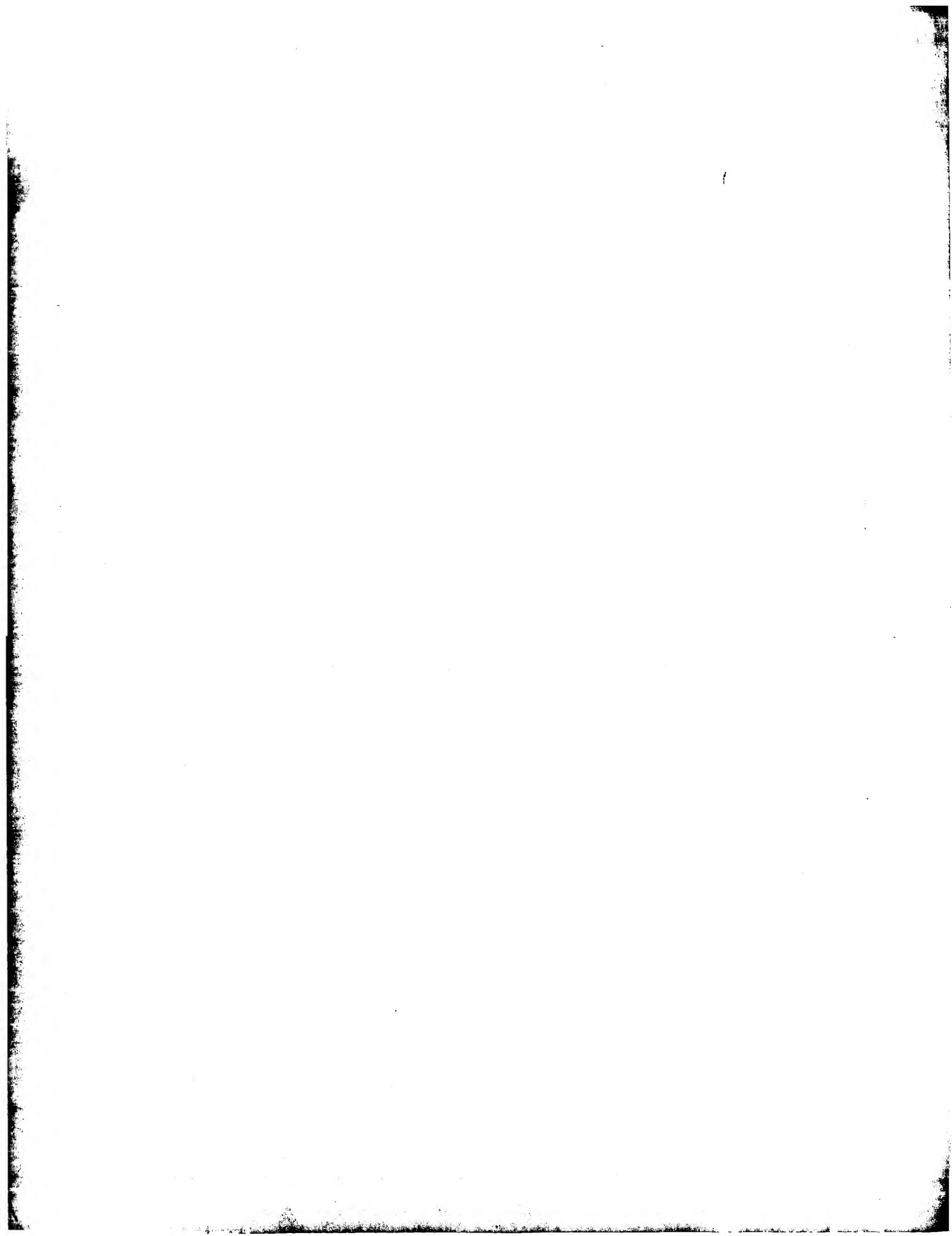
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/05208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 573 757 A (KRAFFT MARIE-PIERRE ET AL) 12 November 1996 (1996-11-12) cited in the application column 2, line 46 - line 56 column 6, line 20 - line 32	1-12
X	US 4 490 351 A (CLARK JR LELAND C) 25 December 1984 (1984-12-25) column 5, line 12 - line 16 claims 1-3	1,3,4,9, 11,12
X	WO 97 12852 A (MEINERT HASSO) 10 April 1997 (1997-04-10) claims 1-3,10,11	1,3,4,9, 11,12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 2000

Date of mailing of the international search report

30/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Original Application No

EP 00/05208

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5573757	A	12-11-1996	FR 2710840 A	14-04-1995
			AT 179884 T	15-05-1999
			AU 688800 B	19-03-1998
			AU 7854194 A	01-05-1995
			CA 2173321 A	13-04-1995
			DE 69418468 D	17-06-1999
			DE 69418468 T	07-10-1999
			WO 9509606 A	13-04-1995
			EP 0722313 A	24-07-1996
			ES 2134359 T	01-10-1999
			GR 3030528 T	29-10-1999
			JP 9503802 T	15-04-1997
US 4490351	A	25-12-1984	CA 1232205 A	02-02-1988
			DE 3364322 D	07-08-1986
			EP 0089232 A	21-09-1983
			IN 158911 A	14-02-1987
			WO 8303201 A	29-09-1983
WO 9712852	A	10-04-1997	DE 19536504 A	03-04-1997
			AT 188958 T	15-02-2000
			CA 2232880 A	10-04-1997
			DE 59604257 D	24-02-2000
			EP 0859751 A	26-08-1998
			EP 0965329 A	22-12-1999
			EP 0965334 A	22-12-1999
			ES 2144259 T	01-06-2000



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2769sgvo	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 05208	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/06/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/06/1999
Anmelder PHARM PUR GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 573 757 A (KRAFFT MARIE-PIERRE ET AL) 12. November 1996 (1996-11-12) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 46 - Zeile 56 Spalte 6, Zeile 20 - Zeile 32 ----	1-12
X	US 4 490 351 A (CLARK JR LELAND C) 25. Dezember 1984 (1984-12-25) Spalte 5, Zeile 12 - Zeile 16 Ansprüche 1-3 ----	1, 3, 4, 9, 11, 12
X	WO 97 12852 A (MEINERT HASSO) 10. April 1997 (1997-04-10) Ansprüche 1-3, 10, 11 -----	1, 3, 4, 9, 11, 12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. August 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 00/05208

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5573757	A	12-11-1996	FR 2710840 A	14-04-1995
			AT 179884 T	15-05-1999
			AU 688800 B	19-03-1998
			AU 7854194 A	01-05-1995
			CA 2173321 A	13-04-1995
			DE 69418468 D	17-06-1999
			DE 69418468 T	07-10-1999
			WO 9509606 A	13-04-1995
			EP 0722313 A	24-07-1996
			ES 2134359 T	01-10-1999
			GR 3030528 T	29-10-1999
			JP 9503802 T	15-04-1997
US 4490351	A	25-12-1984	CA 1232205 A	02-02-1988
			DE 3364322 D	07-08-1986
			EP 0089232 A	21-09-1983
			IN 158911 A	14-02-1987
			WO 8303201 A	29-09-1983
WO 9712852	A	10-04-1997	DE 19536504 A	03-04-1997
			AT 188958 T	15-02-2000
			CA 2232880 A	10-04-1997
			DE 59604257 D	24-02-2000
			EP 0859751 A	26-08-1998
			EP 0965329 A	22-12-1999
			EP 0965334 A	22-12-1999
			ES 2144259 T	01-06-2000

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

9

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2769sgvo	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/05208	International filing date (day/month/year) 07 June 2000 (07.06.00)	Priority date (day/month/year) 12 June 1999 (12.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 27/52		
Applicant PHARM PUR GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 14 October 2000 (14.10.00)	Date of completion of this report 08 June 2001 (08.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/05208

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-12 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-11 _____, filed with the letter of _____ 22 May 2001 (22.05.2001)
- ☒ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1/2,2/2 _____, filed with the letter of _____ 10 November 2000 (10.11.2000)
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/05208

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 7-11

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 7-11
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See annex

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/05208

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

1. The examiner considers that Claims 7-11 pertain to subject matter that falls under PCT Rule 67.1(iv). Therefore, no expert opinion will be established pertaining to industrial applicability (PCT Article 34(4)(a)(i)).



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/05208

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6, 7-11 (see attachment)	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

2. Reference is made to the following document:

D1: US-A-5 573 573.

3. Claims 1-11 meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3) because their subject matter is novel and inventive (see below).

3.1 **Novelty:**

A gel having a polyaphron structure and containing a fluorocarbon, water, and at least one fluorosurfactant of the general formula as per Claim 1 is not contained in the prior art cited in the search report.

3.2 **Inventive step**

The problem addressed by the present application was to provide a plastically formable implant that also allows long-term use.

As suggested in Claim 1 and supported by the



examples of the application, this problem is solved by an implant in the form of a fluoro-containing gel, the gel having a polyaphron structure and containing, in addition to the fluorocarbon, water and at least one fluorosurfactant of the general formula according to Claim 1.

Document D1, which is regarded as the closest prior art, discloses (see Claims 1 and 45 in combination with column 3, lines 14-22, for example) fluoro-containing gels, for topically treating the skin, having a polyaphron and containing, in addition to the fluorocarbon, water and a fluorosurfactant that is an amineoxide.

Amineoxide fluorosurfactants do not fall within the scope of the general formula according to Claim 1. Furthermore, as demonstrated in the present application (see page 2, second paragraph), it is known that gels as per Claim 1 are irreparably damaged or dissolved when subjected to heating or mechanical pressure.

In the light of D1, it was in no way obvious to a person skilled in the art that the implant claimed in Claim 1 would solve the problem of long-term use.

3.3 Claims 2-6 are dependent on Claim 1. Claims 7-11 pertain to the medical use of the implants as per the preceding claims. Thus, Claims 2-11 likewise meet the PCT requirements for novelty and inventive step.

4. Claims 1-6 meet the criterion of PCT Article 33(4) because their subject matter is industrially



applicable.

5. The PCT does not contain uniform criteria for assessing the industrial applicability of the subject matter of Claims 7-11. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical treatment.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT PCT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 12 JUN 2001

WIPO
PCT

T16

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2769sgvo	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05208	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 12/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61L27/52		
Anmelder PHARM PUR GMBH		


- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

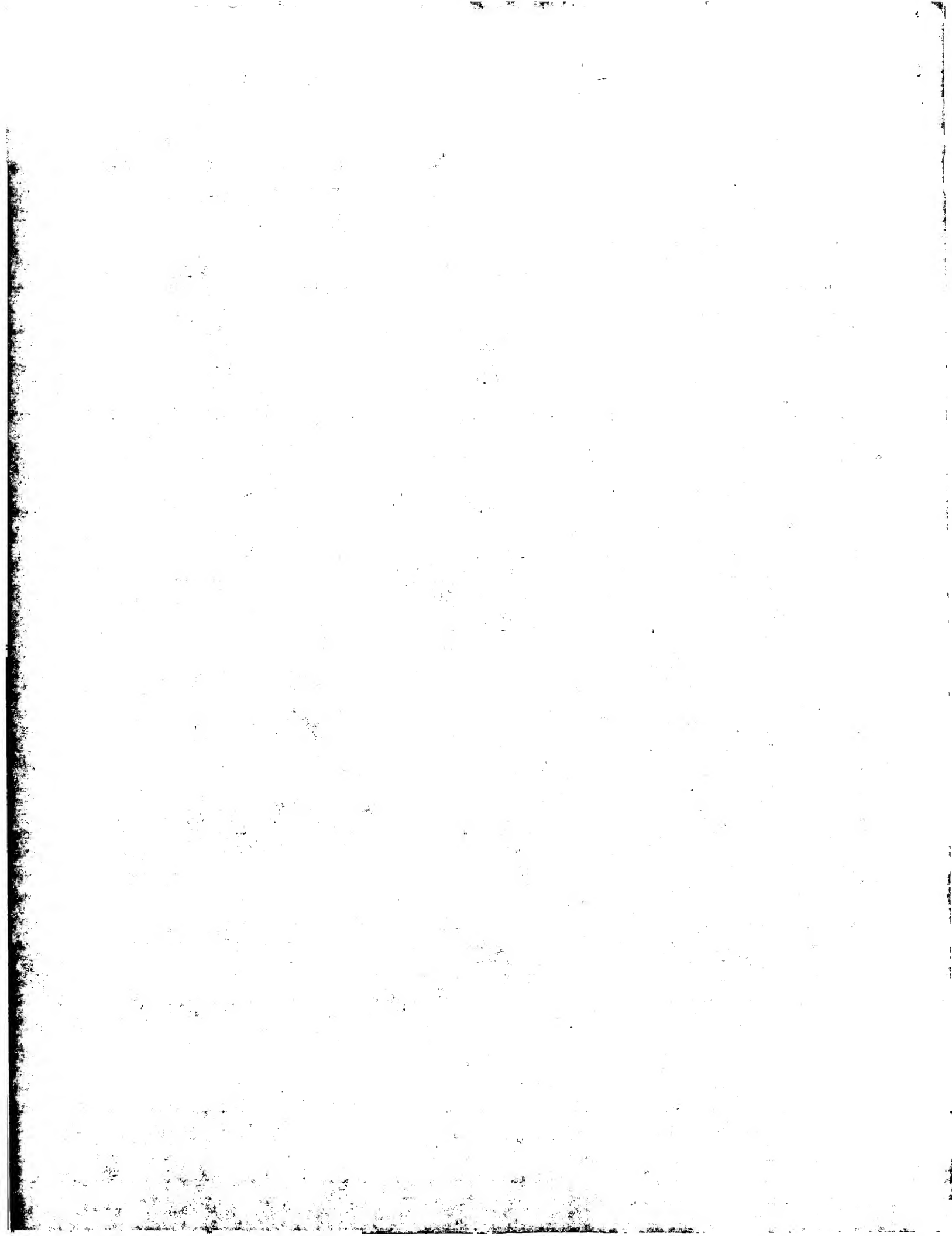
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14/10/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 08.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Peris Antoli, B Tel. Nr. +49 89 2399 8476





I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-12 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-11 eingegangen am 25/05/2001 mit Schreiben vom 22/05/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/2,2/2 eingegangen am 10/11/2000 mit Schreiben vom 10/11/2000

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
☒ Ansprüche Nr. 7-11 (gewerbliche Anwendbarkeit).

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 7-11 (gewerbliche Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05208

V. Begründet Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfindungsmässigen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-6; 7-11 (siehe Beiblatt)
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Die Ansprüche 7-11 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

2. Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1 = US-A-5 573 573

4. Die Ansprüche 1-11 erfüllen die Erfordernisse der Art. 33(2) und 33(3) PCT, weil ihr Gegenstand neu und erfinderisch ist (siehe unten).

4.1 Neuheit:

Ein Gel mit Polyaphronstruktur, enthaltend ein Fluorcarbon, Wasser und mindestens ein Fluortensid der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 ist dem im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik nicht zu entnehmen.

4.2 Erfinderische Tätigkeit:

Aufgabe der vorliegenden Anmeldung war es ein plastisch verformbares Implantat zur Verfügung zu stellen, welches auch eine Langzeitanwendung ermöglicht.

Wie im Anspruch 1 vorgeschlagen und durch die Beispiele der Anmeldung gestützt, wird diese Aufgabe mit ein Implantat gelöst, das von einem fluorhaltigen Gel gebildet ist, wobei das Gel Polyaphronstruktur besitzt und neben den Fluorcarbon Wasser und mindestens ein Fluortensid der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 enthält.

Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart (siehe z.B. Ansprüche 1 und 45 in Verbindung mit Anspruch Spalte 3, Z. 14-22) fluorhaltige Gele zur topischen Behandlung der Haut, welche Polyaphronstruktur besitzen und neben den Fluorcarbon Wasser und ein Fluortensid enthalten, wobei das Fluortensid ein Aminoxid ist.

Aminoxid-Fluortenside fallen nicht unter den Umfang der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1. Außerdem, wie in der vorliegenden Anmeldung dargelegt (siehe S. 2, 2. Absatz), ist es bekannt, daß Gele gemäß D1 durch Erhitzen oder mechanischen Druck irreversibel zerstört oder aufgelöst werden.

Angesichts D1 war es für den Fachmann keineswegs naheliegend, daß das im Anspruch 1 beanspruchte Implantat die gestellte Aufgabe der Langzeitanwendung lösen würde.

- 4.3 Die Ansprüche 2-6 sind vom Anspruch 1 abhängig. Die Ansprüche 7-11 betreffen die medizinische Verwendung der Implantate gemäß der voranstehenden Ansprüche. Die Ansprüche 2-11 erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.
6. Die Ansprüche 1-6 erfüllen das in Art. 33(4) PCT genannte Kriterium, weil ihr Gegenstand gewerblich anwendbar ist.
7. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 7-11 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Ansprüche

1. Plastisch verformbares Implantat zum Einbringen in Körperöffnungen des menschlichen oder tierischen Körpers, welches von einem nicht umschlossenen, unmittelbar in die natürliche oder künstlich gelegte Körperöffnung einzubringendes Gel gebildet ist, welches ein Fluorcarbon enthält, wobei das Gel Polyaphronstruktur besitzt und neben dem Fluorcarbon Wasser und mindestens ein Tensid enthält, welches ein Fluortensid der allgemeinen Formel R_F-R_{pol} ist, wobei R_F lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppen mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen sind und R_{pol} ein polarer Kohlenwasserstoffrest mit mindestens einer funktionellen Gruppe, ausgewählt aus $CO-NH(R)$, $CO-N(R)_2$, COO^- , $COOR$, SO_3^- , $SO_2N(R)_2$, CH_2-O-R , PO_2H , PO_3H ($R=alkyl$) mit einer Molmasse > 400 g/mol, einer Oberflächenspannung der wässrigen Lösung < 30 mN/m, einer Grenzflächenspannung in wässriger Lösung zur unpolaren Komponente < 25 mN/m und einer Konzentration $< 0,3\%$.
2. Implantat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluorcarbon ein Perfluorcarbon und/oder ein teilfluoriertes Alkan ist.
3. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluorcarbon ein Oligomer ist.
4. Implantat nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Tensid fluorcarbonlöslich ist, lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppen mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen enthält und die Fluorcarbon/Tensid-Komponente weniger als 30% Fluortensid enthält.

5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Quotient aus Viskosität und Dichte des Gels größer ist als $0,1 \text{ Pas cm}^3/\text{g}$ und kleiner als $3 \text{ Pas cm}^3/\text{g}$, vorzugsweise kleiner als $1 \text{ Pas cm}^3/\text{g}$.
6. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Struktur des Gels nach einer Verflüssigung vollständig reversibel rückbildbar ist.
7. Verwendung eines Implantats nach einem der voranstehenden Ansprüche in der Ophthalmologie, insbesondere als Glaskörper- oder Linsenersatz.
8. Verwendung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Brechungsindex zwischen 1,334 und 1,338 liegt, das spezifische Gewicht größer als $1,05 \text{ g/cm}^3$ ist sowie Permeabilität für wasserlösliche und ionische Verbindungen besteht.
9. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in der Zahnmedizin, insbesondere zur Füllung von Extraktionshöhlen im Kieferknochen.
10. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Sauerstofftherapie des die Körperöffnung umgebenden Gewebes.
11. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 6 als Gewebeexpander.

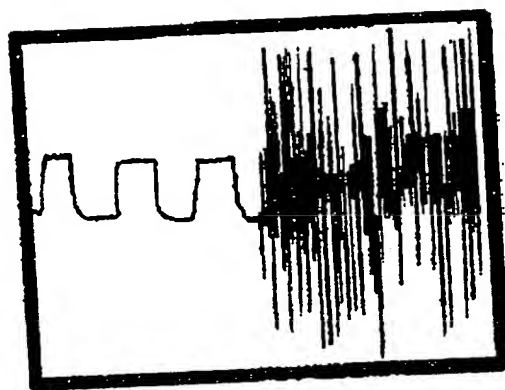


Fig. 1

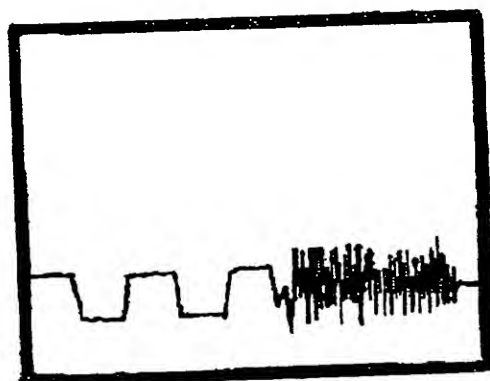


Fig. 2

10/018372
JC1 Mac'd PCT/PTO 12 DEC 2001

PATENT

Attorney Docket No.: 740-X-00004

REPLACED BY
PT 34 AMDT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Dirk-Henning MENZ *et al.*

Serial No.: New Patent Application; National Stage of PCT No. PCT/EP00/05208

Group Art Unit:

Filed: December 12 2001

Examiner:

For/Title: PLASTICALLY DEFORMABLE IMPLANT

**TRANSLATION OF AS-FILED PCT APPLICATION
AND ANNEX TO IPER**

10/018372

JC Rec'd PCT/PTO 12 DEC 2001

International Publication No. WO 00/76561 A1

Job No.: 2407-86024

Ref: 740-X01-003 & -004

Translated from German by the Ralph McElroy Translation Company
910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

Claims

1. A plastically deformable implant for insertion into bodily orifices of the human or animal body, characterized by the fact that it is formed by a gel containing fluorocarbon, which gel is not sealed and which is directly introduced into the natural or artificially created bodily opening.
2. The plastically deformable implant, characterized by the fact that the gel has a polyaphron structure.
3. The implant as claimed in one of Claims 1 or 2, characterized by the fact that the fluorocarbon is a perfluorocarbon and/or a partially fluorinated alkane.
4. The implant as claimed in any one of the preceding claims, characterized by the fact that the fluorocarbon is an oligomer.
5. The implant as claimed in any one of the preceding claims, characterized by the fact that, in addition to the fluorocarbon, the gel also contains a minimum of one surface-active agent.
6. The implant as claimed in Claim 5, characterized by the fact that the surface-active agent is a fluorinated surface-active agent of the general formula $R_F F_{pol}$, where R_F stands for linear or branched perfluoroalkyl groups with more than 5 carbon atoms and R_{pol} stands for a polar hydrocarbon residue with a minimum of one functional group which is selected from $CO-NH(R)$, $CO-N(R)_2$, COO^- , $COOR$, SO_3^- ; $SO_2N(R)_2$, CH_2-O-R , PO_2H , PO_3H ($r = \text{alkyl}$) with a molecular weight of >400 g/mol, a surface tension of the aqueous solution of <30 mN/m, an interfacial tension in aqueous solution with respect to the nonpolar component of <25 mN/m, and a concentration of $<0.3\%$.
7. The implant as claimed in Claim 6, characterized by the fact that the surface-active agent is not fluorinated and has an HLB value of greater than 25.
8. The implant as Claimed in any one of claims 5 through 7, characterized by the fact that the surface-active agent is soluble in the fluorocarbon, that it contains linear or branched perfluoroalkyl groups with more than 5 carbon atoms, and that the fluorocarbon/surface-active agent component contains less than 30% of a fluorinated surface-active agent.
9. The implant as claimed in any one of the preceding claims, characterized by the fact that the ratio between the viscosity and the density of the gel is greater than $0.1 \text{ Pa cm}^3/\text{g}$ and lower than $3 \text{ Pa cm}^3/\text{g}$, preferably lower than $1 \text{ Pa cm}^3/\text{g}$.
10. The implant as claimed in any one of the preceding claims, characterized by the fact that after liquefaction, the structure of the gel is reversible and can be completely recovered.
11. The use of an implant as claimed in any one of the preceding claims in ophthalmology, in particular as a vitreous body or lens replacement.

12. The use as claimed in Claim 11, characterized by the fact that the refractive index is in a range from 1.334 to 1.338, that the specific weight is greater than 1.05 g/cm^3 , and that the implant is permeable by water-soluble and ionic compounds.

13. The use of an implant as claimed in any one of Claims 1 through 10 in dentistry, in particular for filling extraction cavities in the jaw bone.

14. The use of an implant as claimed in any one of Claims 1 through 10 in the oxygen therapy of the tissue surrounding the bodily orifice.

15. The use of an implant as claimed in any one of Claims 1 through 10 as a tissue expander.

10/018372

RECEIVED

NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

TECH CENTER 1600/2900

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Dezember 2000 (21.12.2000)

PCT

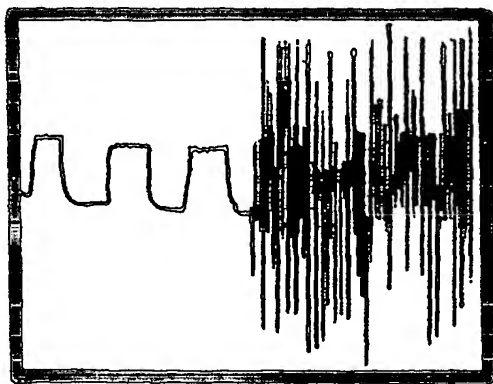
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/076561 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 27/52 (74) Anwälte: CHARRIER, Rolf usw.; Charrier Rapp & Liebau, Postfach 31 02 60, D-86063 Augsburg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05208
- (22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juni 2000 (07.06.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 26 889.4 12. Juni 1999 (12.06.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PHARM PUR GMBH [DE/DE]; Holzweg 27, D-86156 Augsburg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MENZ, Dirk-Henning [DE/DE]; Warthweg 12, D-86420 Diedorf (DE). DRESP, Joachim [DE/DE]; Hohenbrunnerstrasse 14, D-81825 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PLASTICALLY DEFORMABLE IMPLANT

(54) Bezeichnung: PLASTISCH VERFORMBARES IMPLANTAT



(57) Abstract: The invention relates to a plastically deformable implant for inserting into bodily orifices of the human or animal body. Implants of this type are used, for example, in ophthalmology, in particular, as vitreous body or lens replacements and in dentistry, for example, for filling extraction cavities in jaw-bones. Known implants, however, are not suitable for long-term use. The invention aims to provide a deformable plastic implant which also has a long-term application. This is achieved by the fact that the implant consists of a gel which is not sealed, containing fluorocarbon and which is directly introduced into the natural, or artificially created bodily orifice.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein plastisch verformbares Implantat zum Einbringen in Körperöffnungen des menschlichen oder tierischen Körpers. Derartige Implantate finden beispielsweise Anwendung in der Ophthalmologie, insbesondere als Glaskörper- oder Linsenersatz, sowie in der Zahnmedizin, beispielsweise zur Füllung von Extraktionshöhlen im Kieferknochen. Die bekannten Implantatwerkstoffe sind

jedoch für eine Langzeitanwendung ungeeignet. Die Aufgabe, ein plastisch verformbares Implantat bereitzustellen, welches auch eine Langzeitanwendung ermöglicht, wird dadurch gelöst, daß das Implantat von einem nicht umschlossenen, unmittelbar in die natürliche oder künstlich gelegte Körperöffnung einzubringenden Gel gebildet ist, welches ein Fluorocarbon enthält.

WO 00/076561 A1

Plastisch verformbares Implantat

Die Erfindung betrifft ein plastisch verformbares Implantat nach dem Oberbegriff des Anspruches 1.

Derartige plastisch verformbare Implantate finden beispielsweise Anwendung in der Ophthalmologie, insbesondere als Glaskörper- oder Linsenersatz, sowie in der Zahnmedizin beispielsweise zur Füllung von Extraktionshöhlen im Kieferknochen.

Im Bereich der plastischen Chirurgie sind ferner verformbare Implantate bekannt, die jedoch immer aus einer kissenförmigen Umhüllung und einem Implantatwerkstoff zur Füllung bestehen, um eine Abgrenzung zu den umliegenden Geweben bzw. die Bioverträglichkeit zu erreichen.

Für ophthalmologische Anwendungen bekannt sind fluorhaltige Verbindungen in Form von leichtbeweglichen Flüssigkeiten und Präparationen. Hierbei werden insbesondere die für fluorhaltige Verbindungen typischen Eigenschaften, wie hohe Dichte und geringe Oberflächenspannung ausgenutzt. Die bisher zur Anwendung kommenden teilfluorierten bzw. perfluorierten Verbindungen liegen jedoch als einphasige Flüssigkeiten vor. Dadurch bedingt können unterschiedliche Stoffeigenschaften nur insoweit ausgenutzt werden, wie dies durch die Struktur bzw. die inhärenten Eigenschaften der jeweils verwendeten chemischen Verbindungen vorgegeben ist. Deshalb ist es mit den bekannten fluorhaltigen ophthalmologischen Behandlungsmitteln nicht möglich, die oftmals sehr verschiedenen und teilweise gegenläufigen Erfordernisse des Behandlungsmittels mit einem einzigen Stoffbestandteil zu verwirklichen.

So ist beispielsweise bei und nach vitreo retinalen Eingriffen ein Behandlungsmittel erforderlich, welches hervorragende Tamponadeeigenschaften besitzt und gleichzeitig

die Möglichkeit des Austausches wasserlöslicher Stoffe bietet, was mit den bekannten ophthalmologischen Behandlungsmitteln aufgrund ihrer Nichtmischbarkeit mit Wasser nicht gleichzeitig realisiert werden kann. Weiterhin wurde versucht, die bei der ophthalmologischen Anwendung von Perfluorcarbonen beobachteten und auf mechanische Wirkungen zurückgeführten Schädigungen an der Retina zu vermeiden, indem Stoffe mit geringerer Dichte eingesetzt wurden, wie sie beispielsweise in der EP 563 446 B1, DE 197 19 280 und der DE 195 36 504 A1 beschrieben werden. Allerdings wurde dabei gleichzeitig die Lipophilie dieser Verbindungen stark erhöht, was zu Penetrationsvorgängen führte. Daraus ergaben sich histologische Veränderungen und auch von Perfluorcarbonen bekannte Nebenwirkungen.

Aus dem Stand der Technik sind weiterhin fluorhaltige Gele aus der Gruppe der Fluorcarbon-Wasser-Emulsionen bekannt. Derartige Emulsionen in Gelform und ihre Verwendungsmöglichkeiten in Medizin und Technik sind beispielsweise in US 5,573,757, in EP 0 340 079 sowie WO 97/03644 beschrieben. Diese Gele bilden Polyaphronstrukturen aus, mit einer kontinuierlichen Minoritätsphase und einer diskontinuierlichen Majoritätsphase. Die Minoritätsphase kapselt dabei die Majoritätsphase vollständig ab und bestimmt daher die wesentlichen Eigenschaften der gesamten Präparation. Gemäß dem Stand der Technik ist zur Herstellung von Präparaten dieses Strukturtyps ein ganz bestimmter Arbeitsablauf einzuhalten. Zudem ist aus dem Stand der Technik bekannt, daß bei derartigen Gelen eine Zerstörung oder Auflösung beispielsweise durch Erhitzen oder mechanischen Druck, irreversibel verläuft, d. h. ein einmal zerstörtes Gel kann seine ursprüngliche Gelstruktur nicht zurückerhalten. Dies ist aus den Artikeln Angew. Chem. 106 (1994) 1146 von M.P. Kraff und J.G. Riess und Angew. Chem 100 (1988) 933 von H. Hoffmann und G. Ebert bekannt.

Die aus dem Stand der Technik bekannten fluorhaltigen Gele weisen darüber hinaus eine Affinität zu Wasser sowie zu Körpergewebe auf. Diese Wasser- und Gewebeaffinität führt bei langandauernder Verwendung in wässrigen Medien oder in Körpergewebe zur Auflösung und Zerstörung der Gele. Dies verhindert - in Verbindung

mit der vorher beschriebenen Irreversibilität bei Zerstörung - die Langzeitanwendung als Implantat in Körpergewebe.

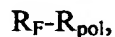
Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein plastisch verformbares Implantat zum Einbringen in natürliche oder künstliche Körperöffnungen des menschlichen oder tierischen Körpers bereitzustellen, welches auch eine Langzeitanwendung ermöglicht.

Gelöst wird diese Aufgabe mit den kennzeichnenden Merkmalen des Anspruchs 1. Vorteilhafte Ausgestaltungen und Verwendungen des erfindungsgemäßen Implantats sind den Unteransprüchen zu entnehmen.

Aufgrund ihrer vielseitigen und variablen Eigenschaften eignen sich die oben beschriebenen fluorhaltigen Gele als Grundstoff zur Ausbildung eines gattungsgemäßen Implantats. Für eine Langzeitanwendung muß jedoch zudem gewährleistet sein, daß sich das Implantat in wässrigen Medien nicht irreversibel auflöst. Weiterhin muß eine dauerhafte Stabilität gegen mechanische und thermische Beanspruchung vorhanden sein. Die Stabilität des Implantatstoffes bei Erhitzung muß insbesondere wegen der vor dem Einbringen in die Körperöffnungen notwendigen Sterilisation (121°C) gewährleistet sein. Eine der Erfindung zugrundeliegende Erkenntnis besteht darin, daß bei bestimmten fluorhaltigen Gelen die Gelstruktur nach einer überwiegenden Zerstörung des Gels vollständig reversibel rückbildbar ist. Dies stellt gemäß den bekannten Druckschriften über fluorhaltige Gele eine überraschende Erkenntnis dar.

Unter dem Begriff fluorhaltiges Gel wird erfindungsgemäß eine gelförmige Präparation verstanden, welche mindestens ein Fluorcarbon umfaßt. In besonders vorteilhaften Ausführungsformen umfaßt das fluorhaltige Gel im wesentlichen drei Komponenten, nämlich ein Fluorcarbon, ein fluorhaltiges oberflächenaktives Tensid sowie Wasser. Den fluorcarbonhaltigen bzw. wässrigen Komponenten können hierbei verschiedene Zusätze beigelegt sein. Bestimmte erfindungsgemäße Kompositionszusammensetzungen von Tensiden, Fluorcarbonen und Wasser bilden Gele, welche ihre Gelstruktur nach einer erfolgten Verflüssigung, beispielsweise durch mechanischen

Druck oder Erhitzung, vollständig zurückbilden können. Diese Eigenschaft der erfindungsgemäßen Gele ermöglicht eine langandauernde Verwendung als gattungsgemäßes Implantat. Sollte es bei einem derartigen in eine Körperöffnung eingebrachten Implantat zu einer Verflüssigung des Implantat-Stoffes kommen, beispielsweise durch eine kurze Druckbelastung, so kann sich die Gelstruktur aufgrund der beschriebenen Reversibilität im Ruhezustand wieder herstellen. Das erfindungsgemäße Implantat besitzt somit einen selbstorganisierenden Heilungsmechanismus. Die Fähigkeit zu einem selbstorganisierenden Heilungsmechanismus kann beim Vorliegen eines Polyaphrongels auf die Stabilität der das Gel bildenden Aphrone zurückgeführt werden. Ein Gel kann sich nach Verflüssigung nur von selbst zurückbilden, wenn seine „Bausteine“, die Aphrone, nicht vollständig zerstört wurden. Bleiben bei der Verflüssigung noch genügend intakte Aphrone bestehen, ist die Rückbildung möglich, wobei gerade die Übertragung der Aphronstruktur auf die homogenisierten Bereiche der umgebenden Flüssigkeit und damit ein Aufbau der Gelstruktur in der ganzen Flüssigkeit überraschend ist. Die Stabilität der Aphrone hängt von der Stärke der Wechselwirkung zwischen Wasser, Tensid und Perfluorcarbon ab, was wiederum durch Oberflächeneigenschaften und dem Vermögen zur Spreitung der einzelnen Phasen aufeinander determiniert ist. Ein wesentlicher Punkt ist zusätzlich die Stärke der Wechselwirkungen der Moleküle innerhalb der die Aphrone umhüllenden Filme (Wasser/Tensid; Perfluorcarbon/Tensid). Der selbstorganisierende Heilungsmechanismus stellt sich also nur dann ein, wenn die Oberflächeneigenschaften von Tensid/Wasser- bzw. Tensid/Perfluorcarbon-Film und der inneren Aphronphase aufeinander abgestimmt sind, d. h. die Tensidkraft die Aphronstruktur stabilisiert. Dies kann erreicht werden durch Verwendung von Fluortensiden der allgemeinen Formel



wobei R_F lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppen mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen und R_{pol} ein polarer Kohlenwasserstoffrest ist, der mindestens eine funktionelle Gruppe enthält, die ausgewählt ist aus $CO-NH(R)$, $CO-N(R)_2$, $COO-$,

COOR, SO_3^- ; $\text{SO}_2\text{N(R)}_2$, $\text{CH}_2\text{-O-R}$, PO_2H , PO_3H . Die Molmasse ist vorzugsweise > 400 g/mol, die Oberflächenspannung in wässriger Lösung $< 30\text{mN/m}$ und vorzugsweise $< 20\text{mN/m}$. Die Grenzflächenspannung in wässriger Lösung zur unpolaren Komponente ist < 25 mN/m, vorzugsweise < 10 mN/m und die Konzentration $< 0,3\%$, vorzugsweise $< 0,1\%$. Dies kann bei nicht fluorierten Tensiden durch einen starken cohesiven Effekt erreicht werden mit einem HLB Wert von über 25 (HLB=hydrophilic-lipophilic-balance nach Griffin in J.Soc.Cosmet.Chem 1 (1949) 311).

Das erfindungsgemäße Implantat kann damit sowohl thermischer Belastung, beispielsweise bei der Sterilisation, als auch mechanischer Belastung, beispielsweise durch Druck auf die Körperöffnung, widerstehen. Die strukturelle Reversibilität der erfindungsgemäßen Implantate verhindert darüber hinaus die Zerstörung des Implantatwerkstoffes durch Diffusionsprozesse in den Körperhöhlen. Die üblicherweise durch diese Diffusionsprozesse stark beeinträchtigte Transparenz der fluorhaltigen Gele bleibt bei den erfindungsgemäßen Implantaten im dynamischen Gleichgewicht vollständig erhalten.

Die Biokompatibilität der erfindungsgemäßen Implantate ist durch Verwendung von hochgereinigten Ausgangsstoffen und durch die Verwendung sehr geringer Tensidmengen (vorzugsweise $< 0,1\%$) gegeben. Außerdem sind die verwendeten Tenside gut gewebeverträglich, fest im Gel gebunden und über das gesamte Volumen des Implantats homogen verteilt.

Das erfindungsgemäße Implantat kommt beispielsweise in der Ophthalmologie als Glaskörperersatz zur Anwendung. Hierfür sind insbesondere fluorhaltige Gele mit hohem spezifischen Gewicht und gleichzeitig hoher Affinität für wasserlösliche Stoffe gut geeignet. Damit wird erstmalig ein Tamponademittel bzw. Implantat mit höheren spezifischem Gewicht als Wasser bei gleichzeitigem Vermögen zur Aufnahme von wasserlöslichen Ionen bereitgestellt. Nach erfolgter Vitrektomie und üblicher Verfahren der Netzhautchirurgie wird das formveränderliche Implantat in den Glaskörperraum injiziert. Durch Aufnahme von Wasser expandiert das plastisch verformbare Implantat.

Die durch die Wasseraufnahme bedingte Volumenvergrößerung unterstützt dabei den durch die hochdichten Fluorcarbone bewirkten Tamponadeeffekt. Gleichzeitig baut sich im Innern des Implantats ein Druck auf, der einer weiteren Volumenexpansion und Wasseraufnahme entgegenwirkt. Das sich dadurch einstellende dynamische Gleichgewicht wird durch die strukturelle Reversibilität des Implantatstoffes gesichert und ermöglicht damit eine Langzeitanwendung des Implantats.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Implantats in der Verwendung als Glaskörperersatz ist die Reduzierung von mechanischen Schädigungen im Bereich der Retina. Solche Schädigungen sind bei der Verwendung von reinen Fluorcarbonen als Glaskörperersatzstoffe bekannt und wurden allein auf die hohe Dichte der Fluorcarbone zurückgeführt. Wie sich erst jetzt zeigt, ist für die Schädigung nicht der statische Druck verantwortlich. Vielmehr kommen Schädigungen dadurch zustande, weil das Auftreffen von schweren Fluiden auf die Retina, beispielsweise bei schnellen Kopfbewegungen, mechanische Druckstöße verursacht. Bei der Verwendung von fluorhaltigen Gelen als Glaskörperersatzstoff kann durch die Verwendung bestimmter Gele dieser Effekt verhindert werden. Bei diesen Gelen handelt es sich um Gele mit einem hohem Viskositäts-/Dichtequotienten von $> 100 \text{ mPas cm}^3/\text{g}$, vorzugsweise $> 1000 \text{ mPas cm}^3/\text{g}$. Derartige erfindungsgemäße Gele ermöglichen die Tamponade im unteren Augensegment, ohne daß bewegungsbedingte Druckspitzen bei ruckartigen Bewegungen auftreten. Dies wird durch die - verglichen mit reinen Fluorcarbonen - erhöhte Viskosität bewirkt, welche den Beschleunigungskräften entgegenwirkt und ein schädigendes Auftreffen schwerer Fluide auf die Retina verhindert. Hierbei erweist es sich als besonders vorteilhaft, daß bei den fluorhaltigen Gelen die Stoffeigenschaften über die Komposition in weiten Grenzen variabel ist, verglichen mit den reinen Fluorcarbonen.

Durch Verwendung der erfindungsgemäßen Implantate als ophthalmologische Behandlungsmittel für den vitreo retinalen Bereich, kann im Gegensatz zu allen bisher beschriebenen ophthalmologischen Behandlungsmitteln auf Basis fluorierter Verbindungen nicht nur vorrangig eine Wiederanlegung der Netzhaut und eine

Kurzzeittamponade erreicht werden. Vielmehr können neben der tamponierenden Wirkung noch weitere Funktionen des natürlichen Glaskörpers übernommen werden. Damit ergibt sich auch die Möglichkeit einer Behandlung krankhafter Veränderungen im vitreo retinalen Bereich bzw. die Möglichkeit der Unterdrückung von Prozessen, die zu einer nachhaltigen Schädigung der Netzhaut führen können, z.B. zu Müllerzellenschädigungen. Dafür können die Behandlungsmittel so ausgestaltet werden, daß sie verschiedene, auch gegenläufige Eigenschaften in der Weise in sich vereinigen, daß diese in einen Behandlungsschritt zur Wirkung gebracht werden. Die Verwendungsmöglichkeiten der Gele werden durch die in den Gelen enthaltenen Fluorcarbone unterstützt und erweitert, die bekanntermaßen besondere Eigenschaften wie antinflammatorische und gaslösende Eigenschaften besitzen.

Die weiteren von fluorhaltigen Verbindungen bekannten Eigenschaften, welche in der Anwendung als ophthalmologisches Hilfsmittel von Vorteil sind, bleiben bei den erfindungsgemäßen Implantaten erhalten oder werden sogar noch verstärkt. So z. B. die Möglichkeit der Laserbehandlung, die Tamponadeeigenschaften, sowie die Löslichkeiten von Wirkstoffen. Die Entfernung der erfindungsgemäßen Implantate aus den Körperöffnungen kann nach üblichen Verfahren, beispielsweise entsprechend einer Vitrektomie, durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen fluorhaltigen Implantate eignen sich auch in der Verwendung als Intraokularlinsen. Für diesen Einsatzzweck sind hochtransparente Gele zu verwenden, die einen besonders hohen Viskositäts-/Dichtequotienten besitzen, was insbesondere durch den Einsatz von oligomeren, $R_F R_H$ -Verbindungen als diskontinuierliche Phase, beispielsweise beschrieben in der EP-A 545 174, erreicht wird. Außerdem ist die Brechzahl der verwendeten Gele im Bereich von 1,33 - 1,34, insbesondere im Bereich von 1,334 - 1,338 einzustellen, was beispielsweise bei Verwendung der folgenden Verbindungen gelingt:

Fluorcarbon	Tensid Name/Struktur //Abkürzung// Charakteristik	Brechungs- index	Bioverträglichkeit (Draizetest)
Perfluorphenanthren	Perfluoralkylethanol-Oxethylat (Fluowet OTN, Clariant) $\sigma_O=18\text{mNm}$ $\sigma_G=19\text{mNm}$	1,3357	n.b.
Perfluorphenanthren	Fluoriertes Aminoxid (Fluowet OX, Clariant) $\sigma_O=22\text{mNm}$ $\sigma_G=12\text{mNm}$	1,3361	n.b.
Perfluorphenanthren	Perfluoralkylethanol-Oxethylat (Fluowet OTL, Clariant) $\sigma_O=19\text{mNm}$; $\sigma_G=10\text{mNm}$	1,3355	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäure-tetraethylpiperaziniumsalz (HO224) $\sigma_O=16\text{mNm}$	1,3362	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäure-N-methyl-D-glucamid (T14) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3360	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäure-diethanolamid (HO31) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3358	o.B.
Perfluorphenanthren	Teramethylammoniumsalz der Perfluoroctansäure (E749) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,336	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäureamido-trimethylammoniumiodid (B98) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,336	o.B.
Perfluorphenanthren	Tetraethylammoniumsalz der Perfluoroctansulfonsäure (B248) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3359	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluordecansäure-N-(2-hydroxyethyl)-D-glucamid (T21) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3357	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäure-N-(2-hydroxyethyl)-D-glucamid (T16) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,336	o.B.
$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{C}_8\text{H}_{17}$	Tetramethylammoniumsalz der Perfluoroctansäure (E749) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3463	n.b.
$(\text{C}_6\text{F}_{13}\text{C}_2\text{H}_4)_3$	Tetramethylammoniumsalz der Perfluoroctansäure (E749) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3357	n.b.

o.B. = ohne Befund

n.b. = nicht bestimmt

 σ_O = Oberflächenspannung σ_G = Grenzflächenspannung
zur unpol. Komp.

Die erfindungsgemäßen Implantate können anstelle der üblicherweise bei Staroperationen verwendeten künstlichen Intraokularlinsen aus Silikon, PMMA oder Akryl eingesetzt werden. Hierbei wird nach Eröffnung des Kapselsackes und Entfernung der getrübbten, natürlichen Linse nach bekannten Verfahren der Implantatwerkstoff eingespritzt, so daß dieser den gesamten Kapselsack vollständig ausfüllt. Das Implantat übernimmt damit die komplette Funktion der natürlichen Linse, d. h. trotz Staroperation bleibt die Akkommodationsfähigkeit der Linse erhalten. Wegen der ständig auf das Implantat einwirkenden Kräfte ist die mechanische Langzeitstabilität bei dieser Anwendung von ganz besonderer Bedeutung.

Weitere Anwendungen der erfindungsgemäßen Implantate finden sich auf dem Gebiet der temporären Versiegelung von Körperhöhlen und der temporären Trennung von Gewebepartien, beispielsweise bei der Nutzung der Implantate als Expander oder zur Anregung von Knochenwachstum. In der Zahnmedizin kommt das erfindungsgemäße Implantat insbesondere zur temporären Füllung von Extraktionshöhlen im Kieferknochen und als Gewebeexpander zur Verwendung. Weiterhin kommt eine orthopädische Verwendung als biokompatibler Gleitfilm für Gelenke und Gelenkprothesen in Betracht. Nach der Einbringung des Implantat-Werkstoffes in die Extraktionshöhlen werden diese durch Zusammennähen des umgebenden Gewebes gekapselt. Somit wird ein Herauslaufen des gelförmigen Implantats verhindert.

Die im folgenden beschriebenen Ausführungsbeispiele sollen die Auswahl der Implantatwerkstoffe sowie deren Herstellung näher erläutern. Hierbei wird auf die begleitenden Zeichnungen Bezug genommen. Die Zeichnungen zeigen:

Fig. 1: Messung von Druckspitzen beim Beschleunigen von Perfluorphenanthren in einem verschlossenen Glasrohr, Vollausschlag entspricht 70 mbar (52,5 mm Hg).

Fig. 2: Messung von Druckspitzen beim Beschleunigen eines erfindungsgemäßen Implantatwerkstoffes in einem verschlossenen Glasrohr, Vollausschlag entspricht 70 mbar (52,5 mm Hg).

Beispiel 1

Aus nach bekannten Verfahren (EP 0 626 936 B1) hochgereinigtem Perfluorphenanthren, isotonischer Kochsalzlösung und Fluowet OTL (Firma Clariant) wird durch Ultraschall eine Mischung aus 99% Fluorcarbon, 0,9% isotonischer Kochsalzlösung und 0,1% OTL hergestellt; zu dieser Lösung wird ein nach üblichen Verfahren hergestelltes Polyaphrongel in einer Volumenkonzentration von unter 30 % langsam eingeführt, bis die gesamte Mischung zu einem Gel erstarrt. Durch vorsichtiges Entgasen oder Zentrifugieren wird die Präparation vollständig transparent.

Durch mechanische Wechselbelastung, Erhitzen auf ca. 130° C oder Zusatz von Wasser, kann dieser Implantatwerkstoff vollständig verflüssigt werden. Durch Zufuhr leichter mechanischer Energie bzw. Abkühlen bzw. Wasserentzug durch ein saugfähiges Material (trockener Glasfilter etc.) wird das Gel in seinen ursprünglichen Zustand gebracht. Diese Prozedur kann mehrmals wiederholt werden, ohne daß sich die Zusammensetzung des formveränderlichen Implantatwerkstoffes ändert.

Beispiel 2

Ein nach Beispiel 1 hergestellter formveränderlicher Implantatwerkstoff wird mit der doppelten Menge Wasser überschichtet. Dadurch dehnt sich die gelförmige Phase aus. Wird das Volumen z. B. durch semipermeable Böden begrenzt, baut sich im Inneren des Werkstoffes ein erhöhter Druck so lange auf, bis das von einer Seite beaufschlagte Wasser auf der anderen Seite austritt und abfließt, ohne daß die Gelstruktur zerstört wird.

Beispiel 3

Ein nach Beispiel 1 hergestellter Implantatwerkstoff, der an Stelle von OTL (Fa. Clariant) T14 enthält, wird mit der dreifachen Menge an Wasser überschichtet. Anstelle der ursprünglichen Phasengrenze bildet sich eine dünne dritte Phase aus. Durch besondere Abstimmung der Diffusionsgeschwindigkeiten aus der Grenzschicht des Implantats und der Tiefe des Volumens des Gels bildet sich eine Perfluorphenanthren-Sperrschicht, die eine weitere Verdünnung oder den Abbau des Gels verhindert. Dadurch wird eine extreme Langzeitstabilität erreicht.

Beispiel 4

Ein nach Beispiel 1 hergestelltes Gel wird in ein zweiseitig verschlossenes Glasrohr gegeben. An einer Seite des Glasrohres wird ein empfindlicher Drucksensor angekoppelt. Das Glasrohr wird danach geschüttelt oder so positioniert, daß wechselseitig eine Öffnung nach unten zeigt. Der gleiche Versuch wird wiederholt, indem anstelle des formveränderlichen Implantats Wasser bzw. Perfluorphenanthren eingesetzt wird (Fig.1). Durch den Viskositäts-/Dichtequotienten von $>3000 \text{ mPas cm}^3/\text{g}$ kann durch den Implantatwerkstoff eine den Perfluorcarbonen entsprechende Tamponadewirkung erzeugen, ohne daß die bei Schleuder- oder Schüttelbewegungen auftretenden Druckspitzen (bei unvollständiger Füllung bis zu 50 mm Quecksilbersäule) wie sie bei reinen Perfluorcarbonen auftreten, gemessen werden können. Bei ophthalmologischen Anwendungen dürfen die Druckspitzen den tolerierbaren Augeninnendruck nicht übersteigen (20 - kurzzeitig 30 mm Quecksilbersäule). Damit weist das formveränderliche Implantat eine für den ophthalmologischen Einsatz günstige Charakteristik auf, die für den Langzeiteinsatz als Glaskörperersatzstoff notwendig ist und mechanische Schädigungen an der Retina verhindern können (Fig. 2).

Beispiel 5

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren können als Tenside zur Herstellung erfindungsgemäßer Implantate z. B. Natriumdodecylsulfat (SDS) HLB 40 oder Pluronic F68 (F68) HLB 29 verwendet werden. In beiden Fällen wird als Fluorcarbon Perfluorophenanthren verwendet. Die Substanzen sind bei 121°C sterilisierbar.

Ansprüche

1. Plastisch verformbares Implantat zum Einbringen in Körperöffnungen des menschlichen oder tierischen Körpers, **dadurch gekennzeichnet**, daß es von einem nicht umschlossenen, unmittelbar in die natürliche oder künstlich gelegte Körperöffnung einzubringendes Gel gebildet ist, welches ein Fluorcarbon enthält.
2. Implantat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gel Polyaphronstruktur besitzt.
3. Implantat nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluorcarbon ein Perfluorcarbon und/oder ein teilfluoriertes Alkan ist.
4. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fluorcarbon ein Oligomer ist.
5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gel neben dem Fluorcarbon Wasser und mindestens ein Tensid enthält.
6. Implantat nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Tensid ein Fluortensid der allgemeinen Formel R_F-R_{pol} ist, wobei R_F lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppen mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen sind und R_{pol} ein polarer Kohlenwasserstoffrest mit mindestens einer funktionellen Gruppe, ausgewählt aus $CO-NH(R)$, $CO-N(R)_2$, $COO-$, $COOR$, SO_3- , $SO_2N(R)_2$, CH_2-O-R , PO_2H , PO_3H ($R=alkyl$) mit einer Molmasse > 400 g/mol, einer Oberflächenspannung der wässrigen Lösung < 30 mN/m, einer Grenzflächenspannung in wässriger Lösung zur unpolaren Komponente < 25 mN/m und einer Konzentration $< 0,3\%$.

7. Implantat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Tensid nicht fluoriert ist und einen HLB-Wert über 25 aufweist.
8. Implantat nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Tensid fluorcarbonlöslich ist, lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppen mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen enthält und die Fluorcarbon/Tensid-Komponente weniger als 30% Fluortensid enthält
9. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Quotient aus Viskosität und Dichte des Gels größer ist als $0,1 \text{ Pas cm}^3/\text{g}$ und kleiner als $3 \text{ Pas cm}^3/\text{g}$, vorzugsweise kleiner als $1 \text{ Pas cm}^3/\text{g}$.
10. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Struktur des Gels nach einer Verflüssigung vollständig reversibel rückbildbar ist.
11. Verwendung eines Implantats nach einem der voranstehenden Ansprüche in der Ophthalmologie, insbesondere als Glaskörper- oder Linsenersatz.
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Brechungsindex zwischen 1,334 und 1,338 liegt, das spezifische Gewicht größer als $1,05 \text{ g/cm}^3$ ist sowie Permeabilität für wasserlösliche und ionische Verbindungen besteht.
13. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in der Zahnmedizin, insbesondere zur Füllung von Extraktionshöhlen im Kieferknochen.
14. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Sauerstofftherapie des die Körperöffnung umgebenden Gewebes.
15. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Gewebeexpander.

1/2

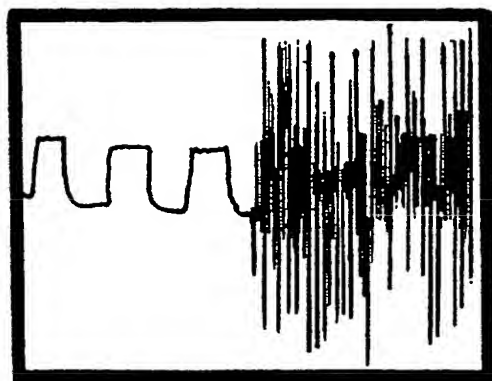


Fig. 1

2/2

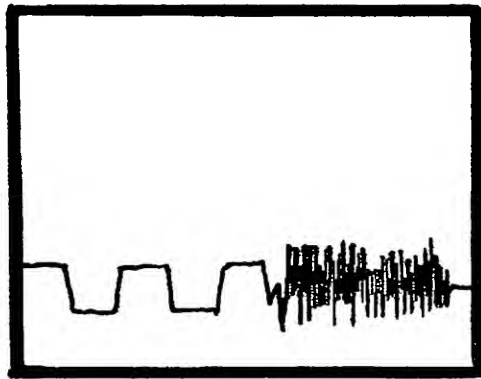


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/05208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 573 757 A (KRAFFT MARIE-PIERRE ET AL) 12 November 1996 (1996-11-12) cited in the application column 2, line 46 - line 56 column 6, line 20 - line 32	1-12
X	US 4 490 351 A (CLARK JR LELAND C) 25 December 1984 (1984-12-25) column 5, line 12 - line 16 claims 1-3	1,3,4,9, 11,12
X	WO 97 12852 A (MEINERT HASSO) 10 April 1997 (1997-04-10) claims 1-3,10,11	1,3,4,9, 11,12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 2000

Date of mailing of the international search report

30/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05208

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5573757	A	12-11-1996	FR 2710840	A 14-04-1995
			AT 179884	T 15-05-1999
			AU 688800	B 19-03-1998
			AU 7854194	A 01-05-1995
			CA 2173321	A 13-04-1995
			DE 69418468	D 17-06-1999
			DE 69418468	T 07-10-1999
			WO 9509606	A 13-04-1995
			EP 0722313	A 24-07-1996
			ES 2134359	T 01-10-1999
			GR 3030528	T 29-10-1999
			JP 9503802	T 15-04-1997
US 4490351	A	25-12-1984	CA 1232205	A 02-02-1988
			DE 3364322	D 07-08-1986
			EP 0089232	A 21-09-1983
			IN 158911	A 14-02-1987
			WO 8303201	A 29-09-1983
WO 9712852	A	10-04-1997	DE 19536504	A 03-04-1997
			AT 188958	T 15-02-2000
			CA 2232880	A 10-04-1997
			DE 59604257	D 24-02-2000
			EP 0859751	A 26-08-1998
			EP 0965329	A 22-12-1999
			EP 0965334	A 22-12-1999
			ES 2144259	T 01-06-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05208

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 573 757 A (KRAFFT MARIE-PIERRE ET AL) 12. November 1996 (1996-11-12) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 46 - Zeile 56 Spalte 6, Zeile 20 - Zeile 32	1-12
X	US 4 490 351 A (CLARK JR LELAND C) 25. Dezember 1984 (1984-12-25) Spalte 5, Zeile 12 - Zeile 16 Ansprüche 1-3	1,3,4,9, 11,12
X	WO 97 12852 A (MEINERT HASSO) 10. April 1997 (1997-04-10) Ansprüche 1-3,10,11	1,3,4,9, 11,12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

23. August 2000

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

30/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05208

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(r) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5573757 A	12-11-1996	FR 2710840 A	14-04-1995
		AT 179884 T	15-05-1999
		AU 688800 B	19-03-1998
		AU 7854194 A	01-05-1995
		CA 2173321 A	13-04-1995
		DE 69418468 D	17-06-1999
		DE 69418468 T	07-10-1999
		WO 9509606 A	13-04-1995
		EP 0722313 A	24-07-1996
		ES 2134359 T	01-10-1999
		GR 3030528 T	29-10-1999
		JP 9503802 T	15-04-1997
US 4490351 A	25-12-1984	CA 1232205 A	02-02-1988
		DE 3364322 D	07-08-1986
		EP 0089232 A	21-09-1983
		IN 158911 A	14-02-1987
		WO 8303201 A	29-09-1983
WO 9712852 A	10-04-1997	DE 19536504 A	03-04-1997
		AT 188958 T	15-02-2000
		CA 2232880 A	10-04-1997
		DE 59604257 D	24-02-2000
		EP 0859751 A	26-08-1998
		EP 0965329 A	22-12-1999
		EP 0965334 A	22-12-1999
		ES 2144259 T	01-06-2000

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Dezember 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/76561 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 27/52

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05208

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juni 2000 (07.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 26 889.4 12. Juni 1999 (12.06.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): PHARM PUR GMBH [DE/DE]; Holzweg 27,
D-86156 Augsburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MENZ, Dirk-Henning
[DE/DE]; Wartheweg 12, D-86420 Diedorf (DE). DRESE,
Joachim [DE/DE]; Hohenbrunnerstrasse 14, D-81825
München (DE).

(74) Anwälte: CHARRIER, Rolf usw.; Charrier Rapp &
Liebau, Postfach 31 02 60, D-86063 Augsburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

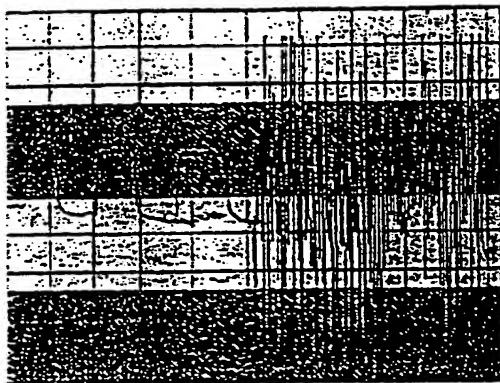
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PLASTICALLY DEFORMABLE IMPLANT

(54) Bezeichnung: PLASTISCH VERFORMBARES IMPLANTAT



(57) Abstract: The invention relates to a plastically deformable
implant for inserting into bodily orifices of the human or animal
body. Implants of this type are used, for example, in ophthalmol-
ogy, in particular, as vitreous body or lens replacements and in
dentistry, for example, for filling extraction cavities in jaw-bones.
Known implants, however, are not suitable for long-term use.
The invention aims to provide a deformable plastic implant which
also has a long-term application. This is achieved by the fact that
the implant consists of a gel which is not sealed, containing fluo-
rocarbon and which is directly introduced into the natural, or
artificially created bodily orifice.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein plastisch
verformbares Implantat zum Einbringen in Körperöffnungen
des menschlichen oder tierischen Körpers. Derartige Implantate
finden beispielsweise Anwendung in der Ophthalmologie,
insbesondere als Glaskörper- oder Linsenersatz, sowie in der
Zahnmedizin, beispielsweise zur Füllung von Extraktionshöhlen

im Kieferknochen. Die bekannten Implantatwerkstoffe sind jedoch für eine Langzeitanwendung ungeeignet. Die Aufgabe, ein
plastisch verformbares Implantat bereitzustellen, welches auch eine Langzeitanwendung ermöglicht, wird dadurch gelöst, daß das
Implantat von einem nicht umschlossenen, unmittelbar in die natürliche oder künstlich gelegte Körperöffnung einzubringenden
Gel gebildet ist, welches ein Fluorcarbon enthält.

WO 00/76561 A1



Plastisch verformbares Implantat

Die Erfindung betrifft ein plastisch verformbares Implantat nach dem Oberbegriff des Anspruches 1.

Derartige plastisch verformbare Implantate finden beispielsweise Anwendung in der Ophthalmologie, insbesondere als Glaskörper- oder Linsenersatz, sowie in der Zahnmedizin beispielsweise zur Füllung von Extraktionshöhlen im Kieferknochen.

Im Bereich der plastischen Chirurgie sind ferner verformbare Implantate bekannt, die jedoch immer aus einer kissenförmigen Umhüllung und einem Implantatwerkstoff zur Füllung bestehen, um eine Abgrenzung zu den umliegenden Geweben bzw. die Bioverträglichkeit zu erreichen.

Für ophthalmologische Anwendungen bekannt sind fluorhaltige Verbindungen in Form von leichtbeweglichen Flüssigkeiten und Präparationen. Hierbei werden insbesondere die für fluorhaltige Verbindungen typischen Eigenschaften, wie hohe Dichte und geringe Oberflächenspannung ausgenutzt. Die bisher zur Anwendung kommenden teilfluorierten bzw. perfluorierten Verbindungen liegen jedoch als einphasige Flüssigkeiten vor. Dadurch bedingt können unterschiedliche Stoffeigenschaften nur insoweit ausgenutzt werden, wie dies durch die Struktur bzw. die inhärenten Eigenschaften der jeweils verwendeten chemischen Verbindungen vorgegeben ist. Deshalb ist es mit den bekannten fluorhaltigen ophthalmologischen Behandlungsmitteln nicht möglich, die oftmals sehr verschiedenen und teilweise gegenläufigen Erfordernisse des Behandlungsmittels mit einem einzigen Stoffbestandteil zu verwirklichen.

So ist beispielsweise bei und nach vitreo retinalen Eingriffen ein Behandlungsmittel erforderlich, welches hervorragende Tamponadeeigenschaften besitzt und gleichzeitig



die Möglichkeit des Austausches wasserlöslicher Stoffe bietet, was mit den bekannten ophthalmologischen Behandlungsmitteln aufgrund ihrer Nichtmischbarkeit mit Wasser nicht gleichzeitig realisiert werden kann. Weiterhin wurde versucht, die bei der ophthalmologischen Anwendung von Perfluorcarbonen beobachteten und auf mechanische Wirkungen zurückgeführten Schädigungen an der Retina zu vermeiden, indem Stoffe mit geringerer Dichte eingesetzt wurden, wie sie beispielsweise in der EP 563 446 B1, DE 197 19 280 und der DE 195 36 504 A1 beschrieben werden. Allerdings wurde dabei gleichzeitig die Lipophilie dieser Verbindungen stark erhöht, was zu Penetrationsvorgängen führte. Daraus ergaben sich histologische Veränderungen und auch von Perfluorcarbonen bekannte Nebenwirkungen.

Aus dem Stand der Technik sind weiterhin fluorhaltige Gele aus der Gruppe der Fluorcarbon-Wasser-Emulsionen bekannt. Derartige Emulsionen in Gelform und ihre Verwendungsmöglichkeiten in Medizin und Technik sind beispielsweise in US 5,573,757, in EP 0 340 079 sowie WO 97/03644 beschrieben. Diese Gele bilden Polyaphronstrukturen aus, mit einer kontinuierlichen Minoritätsphase und einer diskontinuierlichen Majoritätsphase. Die Minoritätsphase kapselt dabei die Majoritätsphase vollständig ab und bestimmt daher die wesentlichen Eigenschaften der gesamten Präparation. Gemäß dem Stand der Technik ist zur Herstellung von Präparaten dieses Strukturtyps ein ganz bestimmter Arbeitsablauf einzuhalten. Zudem ist aus dem Stand der Technik bekannt, daß bei derartigen Gelen eine Zerstörung oder Auflösung beispielsweise durch Erhitzen oder mechanischen Druck, irreversibel verläuft, d. h. ein einmal zerstörtes Gel kann seine ursprüngliche Gelstruktur nicht zurückerhalten. Dies ist aus den Artikeln Angew. Chem. 106 (1994) 1146 von M.P. Kraff und J.G. Riess und Angew. Chem 100 (1988) 933 von H. Hoffmann und G. Ebert bekannt.

Die aus dem Stand der Technik bekannten fluorhaltigen Gele weisen darüber hinaus eine Affinität zu Wasser sowie zu Körpergewebe auf. Diese Wasser- und Gewebeaffinität führt bei langandauernder Verwendung in wässrigen Medien oder in Körpergewebe zur Auflösung und Zerstörung der Gele. Dies verhindert - in Verbindung

mit der vorher beschriebenen Irreversibilität bei Zerstörung - die Langzeitanwendung als Implantat in Körpergewebe.

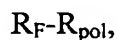
Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein plastisch verformbares Implantat zum Einbringen in natürliche oder künstliche Körperöffnungen des menschlichen oder tierischen Körpers bereitzustellen, welches auch eine Langzeitanwendung ermöglicht.

Gelöst wird diese Aufgabe mit den kennzeichnenden Merkmalen des Anspruches 1. Vorteilhafte Ausgestaltungen und Verwendungen des erfindungsgemäßen Implantats sind den Unteransprüchen zu entnehmen.

Aufgrund ihrer vielseitigen und variablen Eigenschaften eignen sich die oben beschriebenen fluorhaltigen Gele als Grundstoff zur Ausbildung eines gattungsgemäßen Implantats. Für eine Langzeitanwendung muß jedoch zudem gewährleistet sein, daß sich das Implantat in wässrigen Medien nicht irreversibel auflöst. Weiterhin muß eine dauerhafte Stabilität gegen mechanische und thermische Beanspruchung vorhanden sein. Die Stabilität des Implantatstoffes bei Erhitzung muß insbesondere wegen der vor dem Einbringen in die Körperöffnungen notwendigen Sterilisation (121°C) gewährleistet sein. Eine der Erfindung zugrundeliegende Erkenntnis besteht darin, daß bei bestimmten fluorhaltigen Gelen die Gelstruktur nach einer überwiegenden Zerstörung des Gels vollständig reversibel rückbildbar ist. Dies stellt gemäß den bekannten Druckschriften über fluorhaltige Gele eine überraschende Erkenntnis dar.

Unter dem Begriff fluorhaltiges Gel wird erfindungsgemäß eine gelförmige Präparation verstanden, welche mindestens ein Fluorcarbon umfaßt. In besonders vorteilhaften Ausführungsformen umfaßt das fluorhaltige Gel im wesentlichen drei Komponenten, nämlich ein Fluorcarbon, ein fluorhaltiges oberflächenaktives Tensid sowie Wasser. Den fluorcarbonhaltigen bzw. wässrigen Komponenten können hierbei verschiedene Zusätze beigelegt sein. Bestimmte erfindungsgemäße Kompositionszusammensetzungen von Tensiden, Fluorcarbonen und Wasser bilden Gele, welche ihre Gelstruktur nach einer erfolgten Verflüssigung, beispielsweise durch mechanischen

Druck oder Erhitzung, vollständig zurückbilden können. Diese Eigenschaft der erfindungsgemäßen Gele ermöglicht eine langandauernde Verwendung als gattungsgemäßes Implantat. Sollte es bei einem derartigen in eine Körperöffnung eingebrachten Implantat zu einer Verflüssigung des Implantat-Stoffes kommen, beispielsweise durch eine kurze Druckbelastung, so kann sich die Gelstruktur aufgrund der beschriebenen Reversibilität im Ruhezustand wieder herstellen. Das erfindungsgemäße Implantat besitzt somit einen selbstorganisierenden Heilungsmechanismus. Die Fähigkeit zu einem selbstorganisierenden Heilungsmechanismus kann beim Vorliegen eines Polyaphrongels auf die Stabilität der das Gel bildenden Aphrone zurückgeführt werden. Ein Gel kann sich nach Verflüssigung nur von selbst zurückbilden, wenn seine „Bausteine“, die Aphrone, nicht vollständig zerstört wurden. Bleiben bei der Verflüssigung noch genügend intakte Aphrone bestehen, ist die Rückbildung möglich, wobei gerade die Übertragung der Aphronstruktur auf die homogenisierten Bereiche der umgebenden Flüssigkeit und damit ein Aufbau der Gelstruktur in der ganzen Flüssigkeit überraschend ist. Die Stabilität der Aphrone hängt von der Stärke der Wechselwirkung zwischen Wasser, Tensid und Perfluorcarbon ab, was wiederum durch Oberflächeneigenschaften und dem Vermögen zur Spreitung der einzelnen Phasen aufeinander determiniert ist. Ein wesentlicher Punkt ist zusätzlich die Stärke der Wechselwirkungen der Moleküle innerhalb der die Aphrone umhüllenden Filme (Wasser/Tensid; Perfluorcarbon/Tensid). Der selbstorganisierende Heilungsmechanismus stellt sich also nur dann ein, wenn die Oberflächeneigenschaften von Tensid/Wasser- bzw. Tensid/Perfluorcarbon-Film und der inneren Aphronphase aufeinander abgestimmt sind, d. h. die Tensidkraft die Aphronstruktur stabilisiert. Dies kann erreicht werden durch Verwendung von Fluortensiden der allgemeinen Formel



wobei R_F lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppen mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen und R_{pol} ein polarer Kohlenwasserstoffrest ist, der mindestens eine funktionelle Gruppe enthält, die ausgewählt ist aus $CO-NH(R)$, $CO-N(R)_2$, $COO-$,

COOR, SO_3^- ; $\text{SO}_2\text{N(R)}_2$, $\text{CH}_2\text{-O-R}$, PO_2H , PO_3H . Die Molmasse ist vorzugsweise > 400 g/mol, die Oberflächenspannung in wässriger Lösung < 30 mN/m und vorzugsweise < 20 mN/m. Die Grenzflächenspannung in wässriger Lösung zur unpolaren Komponente ist < 25 mN/m, vorzugsweise < 10 mN/m und die Konzentration $< 0,3\%$, vorzugsweise $< 0,1\%$. Dies kann bei nicht fluorierten Tensiden durch einen starken cohesiven Effekt erreicht werden mit einem HLB Wert von über 25 (HLB=hydrophilic-lipophilic-balance nach Griffin in J.Soc.Cosmet.Chem 1 (1949) 311).

Das erfindungsgemäße Implantat kann damit sowohl thermischer Belastung, beispielsweise bei der Sterilisation, als auch mechanischer Belastung, beispielsweise durch Druck auf die Körperöffnung, widerstehen. Die strukturelle Reversibilität der erfindungsgemäßen Implantate verhindert darüber hinaus die Zerstörung des Implantatwerkstoffes durch Diffusionsprozesse in den Körperhöhlen. Die üblicherweise durch diese Diffusionsprozesse stark beeinträchtigte Transparenz der fluorhaltigen Gele bleibt bei den erfindungsgemäßen Implantaten im dynamischen Gleichgewicht vollständig erhalten.

Die Biokompatibilität der erfindungsgemäßen Implantate ist durch Verwendung von hochgereinigten Ausgangsstoffen und durch die Verwendung sehr geringer Tensidmengen (vorzugsweise $< 0,1\%$) gegeben. Außerdem sind die verwendeten Tenside gut gewebeverträglich, fest im Gel gebunden und über das gesamte Volumen des Implantats homogen verteilt.

Das erfindungsgemäße Implantat kommt beispielsweise in der Ophthalmologie als Glaskörperersatz zur Anwendung. Hierfür sind insbesondere fluorhaltige Gele mit hohem spezifischen Gewicht und gleichzeitig hoher Affinität für wasserlösliche Stoffe gut geeignet. Damit wird erstmalig ein Tamponademittel bzw. Implantat mit höheren spezifischem Gewicht als Wasser bei gleichzeitigem Vermögen zur Aufnahme von wasserlöslichen Ionen bereitgestellt. Nach erfolgter Vitrektomie und üblicher Verfahren der Netzhautchirurgie wird das formveränderliche Implantat in den Glaskörperaum injiziert. Durch Aufnahme von Wasser expandiert das plastisch verformbare Implantat.



Die durch die Wasseraufnahme bedingte Volumenvergrößerung unterstützt dabei den durch die hochdichten Fluorcarbone bewirkten Tamponadeeffekt. Gleichzeitig baut sich im Innern des Implantats ein Druck auf, der einer weiteren Volumenexpansion und Wasseraufnahme entgegenwirkt. Das sich dadurch einstellende dynamische Gleichgewicht wird durch die strukturelle Reversibilität des Implantatstoffes gesichert und ermöglicht damit eine Langzeitanwendung des Implantats.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Implantats in der Verwendung als Glaskörperersatz ist die Reduzierung von mechanischen Schädigungen im Bereich der Retina. Solche Schädigungen sind bei der Verwendung von reinen Fluorcarbonen als Glaskörperersatzstoffe bekannt und wurden allein auf die hohe Dichte der Fluorcarbone zurückgeführt. Wie sich erst jetzt zeigt, ist für die Schädigung nicht der statische Druck verantwortlich. Vielmehr kommen Schädigungen dadurch zustande, weil das Auftreffen von schweren Fluiden auf die Retina, beispielsweise bei schnellen Kopfbewegungen, mechanische Druckstöße verursacht. Bei der Verwendung von fluorhaltigen Gelen als Glaskörperersatzstoff kann durch die Verwendung bestimmter Gele dieser Effekt verhindert werden. Bei diesen Gelen handelt es sich um Gele mit einem hohem Viskositäts-/Dichtequotienten von $> 100 \text{ mPas cm}^3/\text{g}$, vorzugsweise $> 1000 \text{ mPas cm}^3/\text{g}$. Derartige erfindungsgemäße Gele ermöglichen die Tamponade im unteren Augensegment, ohne daß bewegungsbedingte Druckspitzen bei ruckartigen Bewegungen auftreten. Dies wird durch die - verglichen mit reinen Fluorcarbonen - erhöhte Viskosität bewirkt, welche den Beschleunigungskräften entgegenwirkt und ein schädigendes Auftreffen schwerer Fluide auf die Retina verhindert. Hierbei erweist es sich als besonders vorteilhaft, daß bei den fluorhaltigen Gelen die Stoffeigenschaften über die Komposition in weiten Grenzen variabel ist, verglichen mit den reinen Fluorcarbonen.

Durch Verwendung der erfindungsgemäßen Implantate als ophthalmologische Behandlungsmittel für den vitreo retinalen Bereich, kann im Gegensatz zu allen bisher beschriebenen ophthalmologischen Behandlungsmitteln auf Basis fluorierter Verbindungen nicht nur vorrangig eine Wiederanlegung der Netzhaut und eine

Kurzzeittamponade erreicht werden. Vielmehr können neben der tamponierenden Wirkung noch weitere Funktionen des natürlichen Glaskörpers übernommen werden. Damit ergibt sich auch die Möglichkeit einer Behandlung krankhafter Veränderungen im vitreo retinalen Bereich bzw. die Möglichkeit der Unterdrückung von Prozessen, die zu einer nachhaltigen Schädigung der Netzhaut führen können, z.B. zu Müllerzellenschädigungen. Dafür können die Behandlungsmittel so ausgestaltet werden, daß sie verschiedene, auch gegenläufige Eigenschaften in der Weise in sich vereinigen, daß diese in einen Behandlungsschritt zur Wirkung gebracht werden. Die Verwendungsmöglichkeiten der Gele werden durch die in den Gelen enthaltenen Fluorcarbone unterstützt und erweitert, die bekanntermaßen besondere Eigenschaften wie antinflammatorische und gaslösende Eigenschaften besitzen.

Die weiteren von fluorhaltigen Verbindungen bekannten Eigenschaften, welche in der Anwendung als ophthalmologisches Hilfsmittel von Vorteil sind, bleiben bei den erfindungsgemäßen Implantaten erhalten oder werden sogar noch verstärkt. So z. B. die Möglichkeit der Laserbehandlung, die Tamponadeeigenschaften, sowie die Löslichkeiten von Wirkstoffen. Die Entfernung der erfindungsgemäßen Implantate aus den Körperöffnungen kann nach üblichen Verfahren, beispielsweise entsprechend einer Vitrektomie, durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen fluorhaltigen Implantate eignen sich auch in der Verwendung als Intraokularlinsen. Für diesen Einsatzzweck sind hochtransparente Gele zu verwenden, die einen besonders hohen Viskositäts-/Dichtequotienten besitzen, was insbesondere durch den Einsatz von oligomeren, $R_F R_H$ -Verbindungen als diskontinuierliche Phase, beispielsweise beschrieben in der EP-A 545 174, erreicht wird. Außerdem ist die Brechzahl der verwendeten Gele im Bereich von 1,33 - 1,34, insbesondere im Bereich von 1,334 - 1,338 einzustellen, was beispielsweise bei Verwendung der folgenden Verbindungen gelingt:



Fluorcarbon	Tensid Name/Struktur //Abkürzung// Charakteristik	Brechungs- index	Bioverträg- lichkeit (Draizetest)
Perfluorphenanthren	Perfluoralkylethanol-Oxethylat (Fluowet OTN, Clariant) $\sigma_O=18\text{mNm}$ $\sigma_G=19\text{mNm}$	1,3357	n.b.
Perfluorphenanthren	Fluoriertes Aminoxid (Fluowet OX, Clariant) $\sigma_O=22\text{mNm}$ $\sigma_G=12\text{mNm}$	1,3361	n.b.
Perfluorphenanthren	Perfluoralkylethanol-Oxethylat (Fluowet OTL, Clariant) $\sigma_O=19\text{mNm}$; $\sigma_G=10\text{mNm}$	1,3355	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäure-tetraethylpiperaziniumsals (HO224) $\sigma_O=16\text{mNm}$	1,3362	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäure-N-methyl-D-glucamid (T14) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3360	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäure-diethanolamid (HO31) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3358	o.B.
Perfluorphenanthren	Teramethylammoniumsals der Perfluoroctansäure (E749) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,336	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäureamido-trimethylammoniumiodid (B98) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,336	o.B.
Perfluorphenanthren	Tetraethylammoniumsals der Perfluoroctansulfonsäure(B248) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3359	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluordecansäure-N-(2-hydroxyethyl)-D-glucamid (T21) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3357	o.B.
Perfluorphenanthren	Perfluoroctansäure-N-(2-hydroxyethyl)-D-glucamid (T16) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,336	o.B.
$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{C}_8\text{H}_{17}$	Tetramethylammoniumsals der Perfluoroctansäure (E749) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3463	n.b.
$(\text{C}_6\text{F}_{13}\text{C}_2\text{H}_4)_3$	Tetramethylammoniumsals der Perfluoroctansäure (E749) $\sigma_O < 20\text{mNm}$	1,3357	n.b.

o.B. = ohne Befund

n.b. = nicht bestimmt

 σ_O = Oberflächenspannung σ_G = Grenzflächenspannung
zur unpol. Komp.

Die erfindungsgemäßen Implantate können anstelle der üblicherweise bei Staroperationen verwendeten künstlichen Intraokularlinsen aus Silikon, PMMA oder Akryl eingesetzt werden. Hierbei wird nach Eröffnung des Kapselsackes und Entfernung der getrübten, natürlichen Linse nach bekannten Verfahren der Implantatwerkstoff eingespritzt, so daß dieser den gesamten Kapselsack vollständig ausfüllt. Das Implantat übernimmt damit die komplette Funktion der natürlichen Linse, d. h. trotz Staroperation bleibt die Akkommodationsfähigkeit der Linse erhalten. Wegen der ständig auf das Implantat einwirkenden Kräfte ist die mechanische Langzeitstabilität bei dieser Anwendung von ganz besonderer Bedeutung.

Weitere Anwendungen der erfindungsgemäßen Implantate finden sich auf dem Gebiet der temporären Versiegelung von Körperhöhlen und der temporären Trennung von Gewebepartien, beispielsweise bei der Nutzung der Implantate als Expander oder zur Anregung von Knochenwachstum. In der Zahnmedizin kommt das erfindungsgemäße Implantat insbesondere zur temporären Füllung von Extraktionshöhlen im Kieferknochen und als Gewebeexpander zur Verwendung. Weiterhin kommt eine orthopädische Verwendung als biokompatibler Gleitfilm für Gelenke und Gelenkprothesen in Betracht. Nach der Einbringung des Implantat-Werkstoffes in die Extraktionshöhlen werden diese durch Zusammennähen des umgebenden Gewebes gekapselt. Somit wird ein Herauslaufen des gelförmigen Implantats verhindert.

Die im folgenden beschriebenen Ausführungsbeispiele sollen die Auswahl der Implantatwerkstoffe sowie deren Herstellung näher erläutern. Hierbei wird auf die begleitenden Zeichnungen Bezug genommen. Die Zeichnungen zeigen:

Fig. 1: Messung von Druckspitzen beim Beschleunigen von Perfluorphenanthren in einem verschlossenen Glasrohr, Vollausschlag entspricht 70 mbar (52,5 mm Hg).

Fig. 2: Messung von Druckspitzen beim Beschleunigen eines erfindungsgemäßen Implantatwerkstoffes in einem verschlossenen Glasrohr, Vollausschlag entspricht 70 mbar (52,5 mm Hg).

Beispiel 1

Aus nach bekannten Verfahren (EP 0 626 936 B1) hochgereinigtem Perfluorphenanthren, isotonischer Kochsalzlösung und Fluowet OTL (Firma Clariant) wird durch Ultraschall eine Mischung aus 99% Fluorcarbon, 0,9% isotonischer Kochsalzlösung und 0,1% OTL hergestellt; zu dieser Lösung wird ein nach üblichen Verfahren hergestelltes Polyaphrongel in einer Volumenkonzentration von unter 30 % langsam eingeführt, bis die gesamte Mischung zu einem Gel erstarrt. Durch vorsichtiges Entgasen oder Zentrifugieren wird die Präparation vollständig transparent.

Durch mechanische Wechselbelastung, Erhitzen auf ca. 130° C oder Zusatz von Wasser, kann dieser Implantatwerkstoff vollständig verflüssigt werden. Durch Zufuhr leichter mechanischer Energie bzw. Abkühlen bzw. Wasserentzug durch ein saugfähiges Material (trockener Glasfilter etc.) wird das Gel in seinen ursprünglichen Zustand gebracht. Diese Prozedur kann mehrmals wiederholt werden, ohne daß sich die Zusammensetzung des formveränderlichen Implantatwerkstoffes ändert.

Beispiel 2

Ein nach Beispiel 1 hergestellter formveränderlicher Implantatwerkstoff wird mit der doppelten Menge Wasser überschichtet. Dadurch dehnt sich die gelförmige Phase aus. Wird das Volumen z. B. durch semipermeable Böden begrenzt, baut sich im Inneren des Werkstoffes ein erhöhter Druck so lange auf, bis das von einer Seite beaufschlagte Wasser auf der anderen Seite austritt und abfließt, ohne daß die Gelstruktur zerstört wird.

Beispiel 3

Ein nach Beispiel 1 hergestellter Implantatwerkstoff, der an Stelle von OTL (Fa. Clariant) T14 enthält, wird mit der dreifachen Menge an Wasser überschichtet. Anstelle der ursprünglichen Phasengrenze bildet sich eine dünne dritte Phase aus. Durch besondere Abstimmung der Diffusionsgeschwindigkeiten aus der Grenzschicht des Implantats und der Tiefe des Volumens des Gels bildet sich eine Perfluorphenanthren-Sperrschicht, die eine weitere Verdünnung oder den Abbau des Gels verhindert. Dadurch wird eine extreme Langzeitstabilität erreicht.

Beispiel 4

Ein nach Beispiel 1 hergestelltes Gel wird in ein zweiseitig verschlossenes Glasrohr gegeben. An einer Seite des Glasrohres wird ein empfindlicher Drucksensor angekoppelt. Das Glasrohr wird danach geschüttelt oder so positioniert, daß wechselseitig eine Öffnung nach unten zeigt. Der gleiche Versuch wird wiederholt, indem anstelle des formveränderlichen Implantats Wasser bzw. Perfluorphenanthren eingesetzt wird (Fig.1). Durch den Viskositäts-/Dichtequotienten von $>3000 \text{ mPas cm}^3/\text{g}$ kann durch den Implantatwerkstoff eine den Perfluorcarbonen entsprechende Tamponadewirkung erzeugen, ohne daß die bei Schleuder- oder Schüttelbewegungen auftretenden Druckspitzen (bei unvollständiger Füllung bis zu 50 mm Quecksilbersäule) wie sie bei reinen Perfluorcarbonen auftreten, gemessen werden können. Bei ophthalmologischen Anwendungen dürfen die Druckspitzen den tolerierbaren Augeninnendruck nicht übersteigen (20 - kurzzeitig 30 mm Quecksilbersäule). Damit weist das formveränderliche Implantat eine für den ophthalmologischen Einsatz günstige Charakteristik auf, die für den Langzeiteinsatz als Glaskörperersatzstoff notwendig ist und mechanische Schädigungen an der Retina verhindern können (Fig. 2).

Beispiel 5

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren können als Tenside zur Herstellung erfindungsgemäßer Implantate z. B. Natriumdodecylsulfat (SDS) HLB 40 oder Pluronic F68 (F68) HLB 29 verwendet werden. In beiden Fällen wird als Fluorcarbon Perfluorophenanthren verwendet. Die Substanzen sind bei 121°C sterilisierbar.

Ansprüche

1. Plastisch verformbares Implantat zum Einbringen in Körperöffnungen des menschlichen oder tierischen Körpers, dadurch gekennzeichnet, daß es von einem nicht umschlossenen, unmittelbar in die natürliche oder künstlich gelegte Körperöffnung einzubringendes Gel gebildet ist, welches ein Fluorcarbon enthält.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gel Polyaphronstruktur besitzt.
3. Implantat nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Fluorcarbon ein Perfluorcarbon und/oder ein teilfluoriertes Alkan ist.
4. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Fluorcarbon ein Oligomer ist.
5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gel neben dem Fluorcarbon Wasser und mindestens ein Tensid enthält.
6. Implantat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Tensid ein Fluortensid der allgemeinen Formel R_F-R_{pol} ist, wobei R_F lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppen mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen sind und R_{pol} ein polarer Kohlenwasserstoffrest mit mindestens einer funktionellen Gruppe, ausgewählt aus $CO-NH(R)$, $CO-N(R)_2$, $COO-$, $COOR$, SO_3- , $SO_2N(R)_2$, CH_2-O-R , PO_2H , PO_3H ($R=alkyl$) mit einer Molmasse > 400 g/mol, einer Oberflächenspannung der wässrigen Lösung < 30 mN/m, einer Grenzflächenspannung in wässriger Lösung zur unpolaren Komponente < 25 mN/m und einer Konzentration $< 0,3\%$.

7. Implantat nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Tensid nicht fluoriert ist und einen HLB-Wert über 25 aufweist.
8. Implantat nach einem der Ansprüche 5 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Tensid fluorcarbonlöslich ist, lineare oder verzweigte Perfluoralkylgruppen mit mehr als 5 Kohlenstoffatomen enthält und die Fluorcarbon/Tensid-Komponente weniger als 30% Fluortensid enthält
9. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Quotient aus Viskosität und Dichte des Gels größer ist als $0,1 \text{ Pas cm}^3/\text{g}$ und kleiner als $3 \text{ Pas cm}^3/\text{g}$, vorzugsweise kleiner als $1 \text{ Pas cm}^3/\text{g}$.
10. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Struktur des Gels nach einer Verflüssigung vollständig reversibel rückbildbar ist.
11. Verwendung eines Implantats nach einem der voranstehenden Ansprüche in der Ophthalmologie, insbesondere als Glaskörper- oder Linsenersatz.
12. Verwendung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Brechungsindex zwischen 1,334 und 1,338 liegt, das spezifische Gewicht größer als $1,05 \text{ g/cm}^3$ ist sowie Permeabilität für wasserlösliche und ionische Verbindungen besteht.
13. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in der Zahnmedizin, insbesondere zur Füllung von Extraktionshöhlen im Kieferknochen.
14. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Sauerstofftherapie des die Körperöffnung umgebenden Gewebes.
15. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Gewebeexpander.

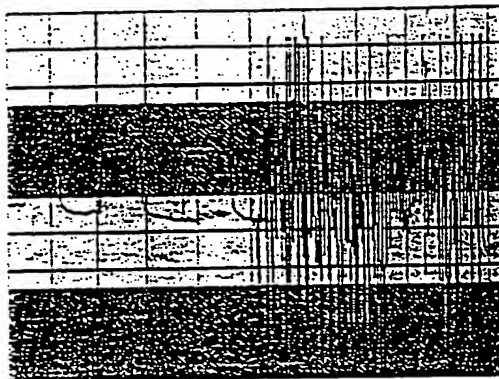


Fig. 1



Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 00/05208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 573 757 A (KRAFFT MARIE-PIERRE ET AL) 12 November 1996 (1996-11-12) cited in the application column 2, line 46 - line 56 column 6, line 20 - line 32	1-12
X	US 4 490 351 A (CLARK JR LELAND C) 25 December 1984 (1984-12-25) column 5, line 12 - line 16 claims 1-3	1,3,4,9, 11,12
X	WO 97 12852 A (MEINERT HASSO) 10 April 1997 (1997-04-10) claims 1-3,10,11	1,3,4,9, 11,12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 2000

Date of mailing of the international search report

30/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5573757 A	12-11-1996	FR 2710840 A	14-04-1995
		AT 179884 T	15-05-1999
		AU 688800 B	19-03-1998
		AU 7854194 A	01-05-1995
		CA 2173321 A	13-04-1995
		DE 69418468 D	17-06-1999
		DE 69418468 T	07-10-1999
		WO 9509606 A	13-04-1995
		EP 0722313 A	24-07-1996
		ES 2134359 T	01-10-1999
		GR 3030528 T	29-10-1999
		JP 9503802 T	15-04-1997
US 4490351 A	25-12-1984	CA 1232205 A	02-02-1988
		DE 3364322 D	07-08-1986
		EP 0089232 A	21-09-1983
		IN 158911 A	14-02-1987
		WO 8303201 A	29-09-1983
WO 9712852 A	10-04-1997	DE 19536504 A	03-04-1997
		AT 188958 T	15-02-2000
		CA 2232880 A	10-04-1997
		DE 59604257 D	24-02-2000
		EP 0859751 A	26-08-1998
		EP 0965329 A	22-12-1999
		EP 0965334 A	22-12-1999
		ES 2144259 T	01-06-2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61L27/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

 Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 573 757 A (KRAFFT MARIE-PIERRE ET AL) 12. November 1996 (1996-11-12) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 46 - Zeile 56 Spalte 6, Zeile 20 - Zeile 32	1-12
X	US 4 490 351 A (CLARK JR LELAND C) 25. Dezember 1984 (1984-12-25) Spalte 5, Zeile 12 - Zeile 16 Ansprüche 1-3	1,3,4,9, 11,12
X	WO 97 12852 A (MEINERT HASSO) 10. April 1997 (1997-04-10) Ansprüche 1-3,10,11	1,3,4,9, 11,12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. August 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/08/2000

 Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der V röffnung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der V röffnung
US 5573757 A	12-11-1996	FR 2710840 A	14-04-1995
		AT 179884 T	15-05-1999
		AU 688800 B	19-03-1998
		AU 7854194 A	01-05-1995
		CA 2173321 A	13-04-1995
		DE 69418468 D	17-06-1999
		DE 69418468 T	07-10-1999
		WO 9509606 A	13-04-1995
		EP 0722313 A	24-07-1996
		ES 2134359 T	01-10-1999
		GR 3030528 T	29-10-1999
		JP 9503802 T	15-04-1997
US 4490351 A	25-12-1984	CA 1232205 A	02-02-1988
		DE 3364322 D	07-08-1986
		EP 0089232 A	21-09-1983
		IN 158911 A	14-02-1987
		WO 8303201 A	29-09-1983
WO 9712852 A	10-04-1997	DE 19536504 A	03-04-1997
		AT 188958 T	15-02-2000
		CA 2232880 A	10-04-1997
		DE 59604257 D	24-02-2000
		EP 0859751 A	26-08-1998
		EP 0965329 A	22-12-1999
		EP 0965334 A	22-12-1999
		ES 2144259 T	01-06-2000